

METHOD FOR PRODUCING SOLID PREPARATION

Publication number: JP2001335469

Publication date: 2001-12-04

Inventor: OGASAWARA SHIGEO

Applicant: LION CORP

Classification:

- international: **A61K9/20; A61K47/14; A61K47/30; A61K9/20;
A61K47/14; A61K47/30; (IPC1-7): A61K9/20;
A61K47/14; A61K47/30**

- European:

Application number: JP20000156052 20000526

Priority number(s): JP20000156052 20000526

[Report a data error here](#)

Abstract of JP2001335469

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing a solid preparation enabling quick dissolution of a scarcely water-soluble physiologically active component and having a proper hardness without using complicate procedures. **SOLUTION:** The method for the production of a solid preparation comprises the mixing of a scarcely water-soluble physiologically active component (A) with a nonionic surfactant and/or anionic surfactant (B), the support of the mixture on a water-swelling polymeric compound and the granulation of the product.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-335469
(P2001-335469A)

(43) 公開日 平成13年12月4日 (2001.12.4)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	データベース (参考)
A 6 1 K 9/20		A 6 1 K 9/20	4 C 0 7 6
47/14		47/14	
47/30		47/30	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2000-156052 (P2000-156052)

(22) 出願日 平成12年5月26日 (2000.5.26)

(71) 出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72) 発明者 小笠原 榮男

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(74) 代理人 100059959

弁理士 中村 稔 (外9名)

Fターム (参考) 4C076 AA37 BB01 DD05 DD09 DD41

EE16 EE31 EE32 FF06 GG12

GG14

(54) 【発明の名称】 固体制剤の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 煩雑な工程を踏むことなく、水に難溶性の生理活性成分の溶出性に優れ、さらに適切な硬度を有する固体制剤の製造方法の提供。

【解決手段】 水に難溶性の生理活性成分 (A) とノニオン界面活性剤及び／又はアニオン界面活性剤 (B) とを混合し、次いで水膨潤性高分子化合物 (C) に担持させた後、造粒することを含む固体制剤の製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水に難溶性の生理活性成分（A）とノニオン界面活性剤及び／又はアニオン界面活性剤（B）とを混合し、次いで水膨潤性高分子化合物（C）に担持させた後、造粒することを特徴とする固体製剤の製造方法。

【請求項2】 （B）がグリフィンの式によるHLBが6以上のノニオン界面活性剤であることを特徴とする請求項1に記載の固体製剤の製造方法。

【請求項3】 （A）／（B）が5／95～95／5（質量比）であることを特徴とする請求項1または2に記載の固体製剤の製造方法。

【請求項4】 （C）水膨潤性高分子化合物の比表面積が5000 cm²/g以上であることを特徴とする請求項1～3に記載の固体製剤の製造方法。

【請求項5】 請求項1～4の粒状製剤を打錠圧0.5～2tで打錠することを特徴とする錠剤型固体製剤の製造方法。

【請求項6】 （A）水に難溶性の生理活性成分；
（B）ノニオン界面活性剤；及び
（C）水膨潤性高分子化合物；を含有することを特徴とする固体製剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、水に難溶性の生理活性成分の溶出性が改善された固形製剤の製造方法に関し、特に医薬品において生体利用能の改善に効果のある固形製剤、特に錠剤組成物の製造方法に関する。

【従来の技術】生理活性成分の水に対する溶解性が不良である場合、生体への受け入れが遅延することになり即効性が期待される薬物を配合した製剤においては大きな課題である。そのための製剤化を行う場合にも製造方法の差異によって同様の生理活性物質を使用しても、吸収に差が生ずることは良く知られていることである。また、バイオアベイラビリティの観点にたてば、生体内において生理活性物質をいかに速く溶解から吸収される態勢にするかがこのような製剤的な立場からの課題である。その意味から溶出性は生理活性物質を吸収に至らしめる場合一つの代用特性として用いられる。経口用の固形製剤としては生理活性成分と賦形剤を予め混合あるいは適当な造粒をする等して機械適性を向上させた後、更に結合剤、崩壊剤、崩壊助剤、賦形剤、滑沢剤等の添加剤を加えて適切な製剤化のための処理を施し、目的とする製剤とすることが一般的に行われてきた。しかしながら、このような添加剤の単純な添加により溶出性能を向上させようとすると、経口用の固形製剤としての適切な硬度が維持されないため、適切な包装に充填する過程で摩損や粉化が生じたり、確実な投薬が実施できないなどの重大な欠点を生じることが少なくなかった。

【0002】また、ユーザー側の立場を考えれば、錠剤

はその携帯性の確保や、服用性面の配慮から種々の添加剤量の低減が必要であり、またメーカー側の立場から考えれば、崩壊性が安定に確保できる簡素化された工程での製造が可能な構成が望まれている。これらの要請に対し、生理活性成分の多形体を用いる方法（特開平2-45416）や生理活性成分を酸付加塩とする方法（特開平2-129124）等があるが、医薬品におけるこれらの応用については薬理的な活性・性質が変化し、目的とする適切な治療に支障が起きる可能性がある。また水溶性高分子と混合粉砕したものを成型する方法（特開平2-268117）があるがこの方法は、微粉化した場合に錠剤成型を行う際に粉末の流動性と飛散、分級の調整が課題となる。また、酸素を含有させた成分を配合する方法（特開平4-8288）は生理活性成分の安定性が懸念される。また、β-ラクトースと糖アルコールを共晶させるたものを配合する方法（特開平5-170669）、微結晶セルロースをヒドロキシプロピルメチルセルロースに分散後、噴霧乾燥したものを配合する方法（特開平6-239764）はいずれも量産化において設備面での煩雑さがコスト面での課題となる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記の事情に鑑みたものであり、煩雑な工程を踏むことなく、水に難溶性の生理活性成分の溶出性に優れ、さらに適切な硬度を有する固体製剤の製造方法及び固体製剤組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】本発明は、水に難溶性の生理活性成分とノニオン界面活性剤及び／又はアニオン界面活性剤とを混合した後、水膨潤性高分子化合物に担持させることにより、さらに優れた溶出性と良好な硬度を有する固体製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。したがって、本発明は、水に難溶性の生理活性成分（A）とノニオン界面活性剤及び／又はアニオン界面活性剤（B）とを混合し、次いで水膨潤性高分子化合物（C）に担持させた後、造粒することを特徴とする固体製剤の製造方法を提供するものである。

【0004】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。

（A）本明細書において、「水に難溶性の生理活性成分」とは、日本薬局方に規定される「やや溶けにくい」「溶けにくい」「極めて溶けにくい」「ほとんど溶けない」ものをいう。具体的には、酢酸トコフェロール、トコフェロール、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、ビタミンA油、肝油、エルゴカシフェロール、ジヒドロタキステロール、アルファカシドール、硝酸チアミンプロスルチアミン、フルスルチアミン、オクトチアミン、チアミンジスルフィド、ビスベンチアミンビスブチアミン、ペンフォチアミン、シコチアミン、リボフラビン、酪酸リボフラビン、リン酸ピリドキサル、リン酸ピリドキサルカルシウム、ニコチ

ン酸、葉酸、シアノコバラミン、酢酸ヒドロキシコバラミン、バラミン、ピオチン、コハク酸トコフェロールカルシウム、フィトナジオン、メナテトレノン、コレカルシフェロール等のビタミン類；アスピリン、アスピリンアルミニウム、エテンザミド、サザピリン、サリチルアミド、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン等の解熱・鎮痛剤；セミコハク酸ブトクタミド、アリルイソプロピル、アセチル尿素等催眠鎮静剤；マオウ、ナンテンジツ、オウヒ、オンジ、カンゾウ、キキョウ、シャゼンシ、シャゼンソウ、セネガ、バイモ、ウイキョウ、オウバク、オウレン、ガジュツ、カミツレ、ケイヒ、ゲンチアナ、ゴオウ、猓胆（ユウタンを含む）、シャジン、ショウキョウ、ソウジュツ、チョウジ、チンピ、ビャクジュツ、地竜、チクセツニンジン、ニンジン、カノコソウ、ボタンピ、サンショウ等の生薬の製油成分などを挙げることができる。

【0005】このうち、酢酸トコフェロール、ビタミンA油、コレカルシフェロール、パルミチン酸レチノール、リボフラビン、エテンザミド、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、セミコハク酸ブトクタミド、アリルイソプロピル、アセチル尿素が好ましい。生薬など高粘性の液体成分を含有する繊維性の生理活性成分の場合は、倍散処理されたものを用いることが好ましい。合成生理活性成分の場合は、合成後に再結晶化し、これを粉碎して用いることもできる。また、更に好ましくは、崩壊性をより安定にするために噴霧乾燥等により多孔性の粒子を形成させて使用することが更に好適である。本発明により製造される固体製剤中における（A）成分の含有量は、好ましくは0.5～70質量%、より好ましくは1～50質量%である。なお、本明細書において、単に“%”と示したときは『質量%』を意味するものとする。

【0006】（B）本発明に用いられる医薬的に許容できるノニオン界面活性剤としては、ショ糖脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリド、ポリソルベート40（ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート）、ポリソルベート60（ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート）、ポリソルベート80（モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）、モノパルミチン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が用いられる。このうち、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート60が好ましい。本発明において使用されるノニオン界面活性剤は、グリフィンの式によるHLBが6以上のものが好ましく、特に10以上15以下のものが好ましい。HLBが6以上のノニオン界面活性剤を使用することにより、担持された生理活性成分の放出を容易にするので好ましい。本発明に用いられる医薬的に許容できるアニオン界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム等があげられる。上記中、好ましくは、ノニオン界面活性剤が用いられる。

本発明により製造される固体製剤中における（B）成分の含有量は、好ましくは0.1～10質量%、より好ましくは1～7質量%である。ノニオン界面活性剤とアニオン界面活性剤とを併用する場合、両者の質量比が1/9～9/1であるのが好ましく、3/7～7/3であるのがより好ましい。また、（A）成分と（B）成分との比は、質量比にして好ましくは5/95～95/5、より好ましくは10/90～90/10、特に好ましくは10/90～70/30であるのが好ましい。

【0007】（C）本発明に用いる水膨潤性高分子化合物としては、ポリビニルピロリドン架橋体、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルスターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（置換度5.0～16.0%）、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、部分 α 化デンプン、カルメロース、クロスカルメロース又はその塩等の1種または2種以上を混合して使用することができる。このうち、ポリビニルピロリドン架橋体、結晶セルロース、カルメロース、クロスカルメロースナトリウムが好ましい。比表面積が5000cm²/g以上のものが好ましく、5000cm²/g～50000cm²/gであるのがより好ましく、8000cm²/g～30000cm²/gであるのが特に好ましい。比表面積がこの範囲内にあると、分散時の飛散が少ないので好ましい。また、（C）成分が水膨潤性であることにより生体内での適度膨張により生理活性成分が溶出するので好ましい。本発明により製造される固体製剤中における（C）成分の含有量は、好ましくは25～95質量%、より好ましくは40～97質量%である。

【0008】本発明において用いる（C）成分の水膨潤性高分子化合物は多孔性であり、生理活性成分を担持することができるが、表面積が大きいほど都合がよい。この場合、担持により、放出される生理活性成分の量が低下することが考えられる。そこで、適切な界面活性剤を使用することにより放出を損なわないようにすることができる。すなわち、服用された固体製剤は、水膨潤性高分子が水分を吸収し膨潤することで、生理活性成分を放出する。しかし、水難溶性の生理活性成分のみを担持すると、担持体に水分が吸収されず、膨潤が起こらない。そこで、界面活性剤を生理活性成分と混合して担持させることにより、水分吸収及び膨潤を促進させ、生理活性成分を放出させることができる。

【0009】本発明において、生理活性成分はその形状、粒子径等に特に制限はないが、好ましくは生理活性成分と水膨潤性高分子化合物の平均粒子径の比を1:2～2:1の範囲とすることが好ましい。また、効率良く担持させるためには、生理活性成分の粒子径を1～50 μ m程度で使用するのが好ましいが、より好ましくは1～20 μ m、更に好ましくは1～10 μ mで使用するのが好ましい。生理活性成分の粒子径がこの範囲内にあると、飛散性が低くまた、造粒時の含量均一性、静電気に

よる選択的な吸着、再凝集などの問題が生ずることが少ないので好ましい。また目的とする崩壊性能が得られ、含量が均一となるので好ましい。特に繊維性の生理活性成分に於いては、崩壊時間の低減化が変化しやすいので、事前に前述の粒径にするために単独で粉碎し、所定の粒子径とした後に処理を行うのが好ましい。本発明に用いられる生理活性成分と水膨潤性高分子に界面活性剤を添加してなる担持された粒子の径は、特に限定されないが、打錠して錠剤型とする場合は、5～1000 μ m程度であるのが好ましいが、より好ましくは50～800 μ m、更に好ましくは100～500 μ mの範囲とするのが好ましい。

【0010】造粒や打錠をする際、本発明組成物に、必要に応じて通常用いられている添加剤、例えば滑沢剤、結合剤、コーティング剤、賦形剤、崩壊剤、崩壊助剤、色素等を単独あるいは複数の種類を自由に配合することが可能である。任意の添加剤としては具体的には、下記成分を挙げることができる。なお、これらの添加剤は、本発明の効果を妨げない範囲で適宜添加することができる。滑沢剤としては、アラビアゴム、カカオ脂、カルナバロウ、含水二酸化ケイ素、乾燥水酸化アルミニウムゲル、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、流動パラフィン、ステアリルアルコール、ステアリン酸、乳糖、白糖、フマル酸、ミツロウ等があげられる。結合剤としては、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース（置換度53.4～77.5%）、メチルセルロース、ゼラチン、部分 α 化デンプン等があげられる。コーティング剤としては、グリセリン、流動パラフィン、シリコーン樹脂、ステアリン酸、ゼラチン、ソルビトール、トウモロコシ油、乳糖、ポリビニルアルコール、マクロゴール、メタクリル酸コポリマー、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム等があげられる。

【0011】賦形剤としては、アラビアゴム、エチルセルロース、カオリン、カカオ脂、果糖、キシリトール、クエン酸又はその塩、ステアリン酸又はその塩、デキストラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム等があげられる。崩壊剤としては、セルロース又はその誘導体、デンプン又はその誘導体等があげられる。崩壊助剤としては、セルロース又はその誘導体、ステアリン酸、炭酸水素ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース（置換度53.4～77.5%）等があげられる。その他、1-メントール等の香味剤、アスパルテーム糖の甘味剤、エリスリトール等の糖アルコール、アスコルビン酸又はその塩等の崩壊助剤を使用することができる。

【0012】（製造方法）本発明の固体製剤は、以下のように製造する。水に難溶性の生理活性成分（A）を液状のノニオン界面活性剤及び／又はアニオン界面活性剤

（組成）

（B）に添加して攪拌し、均一分散させる。アニオン界面活性剤は、好ましくは1.0～20%の水溶液の形態で用いることができる。また、（A）成分を攪拌しながらそこに（B）成分を滴下することにより両者を混合しても、（A）成分及び（B）成分を予め粉碎機等を用いて粉碎しておいてもよい。次いでこの分散液を（好ましくは比表面積が5000 cm^2/g 以上の）水膨潤性高分子化合物に加えて攪拌造粒し、生理活性成分が担持された粒子を得る。2種以上の（C）成分を用いる場合、

（A）成分及び（B）成分と一緒にする前に予め混合しておいてもよいし、順次添加しても良い。（C）成分の水膨潤性高分子化合物は、その空隙間に（A）成分及び（B）成分を担持することにより、（A）成分の溶出性を向上させることができる。その後必要に応じて他の任意成分を添加してさらに造粒する。最後に粒度調整の目的で、粉碎、篩い分けを行うことが好ましい。水膨潤性高分子化合物に生理活性成分及び界面活性剤を担持させるための造粒装置は、生理活性成分が操作温度条件で液状であるものについては攪拌型の造粒機がまた、担持させるときの生理活性成分が固体の状態のものについては圧縮及びせん断によりこれらの粒子をすりつぶす仕組みのもの、またはロールを用いて圧縮処理される仕組みのものが好適に使用できる。市販されている機器としては例えば前の製造時に液状の生理活性成分の処理については、ハイスピードミキサーが、後者の固体の生理活性成分の処理についてはスパルタンリュウザー（フジパウダール）、あるいは乾式ロール圧縮造粒機（ターボ工業）がそれぞれ挙げられる。本発明により製造される固体製剤は、素錠、咀嚼錠、発泡錠等の内服用製剤；トローチ錠、バックル錠、舌下錠等の口腔用製剤等であり得る。粒状製剤とする場合は、易服用性等の点から、100 μ m～1000 μ m程度とするのが好ましい。錠剤型とする場合は、生理活性物質を担持させた粒子の粒径を、好ましくは50～800 μ m、特に好ましくは100～500 μ mの粒度とし、必要に応じて他の任意成分を混合機にて適宜混合し、打錠機を用いて打錠圧0.5～2tで打錠するのが好ましく、錠剤が円形の場合であって直径6mm以下の場合、0.5～1t、直径6～10mmの場合、0.7～1.2t、直径10mm以上の場合、0.7t以上で打錠するのがより好ましい。錠剤が異形錠の場合、耐圧以下で打錠するのが好ましい。

【0013】

【発明の効果】本発明により製造される固体製剤は、生理活性成分の溶出性が著しく改善され、その経時的変化が少なく、かつ適切な硬度を有する。

【実施例】以下、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

（実験例1）下記組成の錠剤を下記方法で調製した。

	mg/錠
酢酸トコフェロール	2
ビタミンA油	2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (HLB 12.5)	4.5
ポリビニルピロリドン架橋体	75.5
結晶セルロース	45
カルメロース	15.4
l-メントール	2.0
ステアリン酸マグネシウム	1.6
合 計	148.0

【0014】酢酸トコフェロール80g、ビタミンA油80g及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(水分含有率0.11%)180gをそれぞれとり、プロペラ型攪拌機(2000G HEIDON製)を用いて300回転/分で20分間攪拌し均一な液とした。次にポリビニルピロリドン架橋体1510gを攪拌型混合機(FS-10J; 深江工業社製)にとり、上記の液170gを均一に分散し、担持させた。この粉末800gをV型混合機(V-5型; 特寿製作所)にとり、結晶セルロース450g、カルメロース154g及び予め乳鉢で粉碎し、75 μ mの篩を通過させたl-メントール20gを加えて15分間混合した。次にステアリン酸マグネシウム16gを加えて5混合し、ロータリー式打錠機(L-41; 畑鐵工所)を用い1tで製錠し、平均質量148mg、直径7mmの錠剤(実施例1)を得た。

【0015】実施例1と同様の成分を用いてポリビニルピロリドン架橋体755g、結晶セルロース450g、カルメロース154gをV型混合機(V-5型; 特寿製作所)にとり15分間混合し、この混合粉末の100gをとり、酢酸トコフェロール20g、ビタミンA油20g及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(水分含有率0.11%, HLB 12.5)45gをそれぞれ粉碎機(R-8; 日本理化学機器)を用いて300回転毎分で緩やかに分散し、これをV型混合機にもどして15分間混合し、更に75 μ mの篩を通過させたl-メントール20gを加えて15分間混合した。次にステアリン酸マグネシウム16gを加えて5混合し、ロータリー式打錠機(L-41; 畑鐵工所)を用い1tで製錠し、実施例1と同様に平

均質量148mg、直径7mmの錠剤(実施例2)を得た。

【0016】ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を配合しない製剤として、ポリビニルピロリドン架橋体755g、結晶セルロース450g、カルメロース154gをV型混合機(V-5型; 特寿製作所)にとり15分間混合し、この混合粉末の100gをとり、酢酸トコフェロール20g、ビタミンA油20gをそれぞれ粉碎機(R-8; 日本理化学機器)を用いて300回転毎分で緩やかに分散し、これをV型混合機にもどして15分間混合し、更に75 μ mの篩を通過させたl-メントール20gを加えて15分間混合した。次にステアリン酸マグネシウム16gを加えて5分間混合し、ロータリー式打錠機(L-41; 畑鐵工所)を用い1tで製錠し、実施例1と同様に平均質量143.5mg、直径7mmの錠剤(比較例3)を得た。得られた実施例1及び2及び比較例1の錠剤について、硬度と溶出状況の比較を行った。試験は、10錠の平均値により評価した。硬度はモンサント型硬度計(TH203-CP; 富山産業株式会社製)で測定した。崩壊試験は日局記載の方法で試験液には水を用いた。また溶出試験は日局記載の装置を用い、バドル法(回転数100回転/分)、溶出液には500mlの水を用いた。溶出液は試料投入後の所定時間に試料2mlを採取し、同時に同量の水を補給した。また測定は高速液体クロマト法にて行った。

【0017】

【表1】表1

		実施例1	実施例2	比較例3
硬度(kg)		7.5	2.4	6.6
崩壊時間(秒)		38	115	283
酢酸トコフェロールの溶出率(%)	10分	34.5	21.5	0.0
	20分	55.8	41.1	0.0
	30分	89.8	64.7	0.0
ビタミンAの溶出率(%)	10分	22.2	15.8	0.0
	20分	60.1	48.2	0.0
	30分	95.1	63.1	0.0

【0018】実施例1及び実施例2は、比較例1に比べ、崩壊時間、溶出率が優れていた。また、生理活性成分とノニオン界面活性剤を混合し、次いで水膨潤性高分子化合物に担持させた粒子を用いた実施例1は、通常行われる方法で製造した場合よりも崩壊時間、溶出率が優れ、さらに良好な硬度が得られた。

実験例2

下記組成の錠剤を下記方法で調製した。

〔組成〕

	mg/錠
エテンザミド	250
ポリソルベート80	25
クロスカルメロースナトリウム	190
カルメロース	15
結晶セルロース	70
ステアリン酸マグネシウム	5
合 計	555mg

【0019】エテンザミド3000gを粉碎機（アトマイザー；不二パウダル社製）で粉碎し、篩を通過させて粒子径が75 μ m以下のものを得た。この粉末1000gを攪拌型混合機（FS-10J；深江工業社製）にとり攪拌しながらポリソルベート80（水分含有率0.15%、HLB15）を100g滴下した。これにクロスカルメロース760gを加えて更に攪拌して、均一とした。この粉末の組成物930gをリボンミキサー（R-5型；特寿製作所）にとり、カルメロース30g、結晶セルロース140gを加えて15分間混合した。更に、ステアリン酸マグネシウム10gを加えて5分間混合した。この粉末をロータリー打錠機（12UHK；菊水製作所）用い1.2tで打錠し、直径11mm、平均質量555mgの錠剤（実施例3）を得た。

【0020】粉碎機（アトマイザー；不二パウダル社製）で粉碎し、篩を通過させて粒子径が75 μ m以下の

エテンザミド500gをリボンミキサー（R-5型；特寿製作所）にとりポリソルベート80を50g滴下した。これにクロスカルメロース380gを加え、次いでカルメロース30g、結晶セルロース140gを加えて15分混合した。更に、ステアリン酸マグネシウム10gを加えて5分間混合した。この粉末をロータリー打錠機（12UHK；菊水製作所）用い1.2tで打錠し、直径11mm、平均質量555mgの錠剤（実施例4）を得た。

【0021】粉碎機（アトマイザー；不二パウダル社製）で粉碎し、篩を通過させて粒子径が75 μ m以下のエテンザミドの粉末1000gを攪拌型混合機（FS-10J；深江工業社製）にとり攪拌した。これにクロスカルメロース760gを加えて更に攪拌して、均一とした。この粉末の組成物930gをリボンミキサー（R-5型；特寿製作所）にとり、カルメロース30g、結晶セルロース140gを加えて15分間混合した。更に、ステアリン酸マグネシウム10gを加えて5分間混合した。この粉末をロータリー打錠機（12UHK；菊水製作所）用い1.2tで打錠し、直径11mm、平均質量530mgの錠剤（比較例2）を得た。得られた実施例3及び4及び比較例2の錠剤について、硬度と溶出状況の比較を行った。試験は10錠の平均値により評価した。硬度はモンサント型硬度計（TH203-CP；富山産業株式会社製）で測定した。崩壊試験は日局記載の方法で試験液には水を用いた。また溶出試験は日局記載の装置を用い、パドル法（回転数100回転/分）、溶出液には500mlの水を用いた。溶出液は試料投入後の所定時間に試料2mlを採取し、同時に同量の水を補給した。また測定は高速液体クロマト法にて行った。

【0022】

〔表2〕

		実施例3	実施例4	比較例2
硬度 (kg)		8.2	3.1	7.0
崩壊時間 (秒)		45	139	302
エテンザミドの溶出率 (%)	10分	31.7	21.5	0.0
	20分	55.3	44.0	0.0
	30分	90.6	78.1	0.0

【0023】実験例3

〔組成〕

	mg/錠
コレカルシフェロール	0.2
パルミチン酸レチノール	2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (HLB12.5)	4
ポリビニルピロリドン架橋体	75
結晶セルロース	30

下記組成の錠剤を下記方法で調製した。

乳糖	45
カルメロース	15.5
エリスリトール	20
ヒドロキシプロピルセルロース（置換度7.5%）	3
香料	1
ステアリン酸マグネシウム	1.5
合 計	188.0

【0024】コレカルシフェロール8g、パルミチン酸レチノール80g及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（水分含有率0.8%）160gをそれぞれとり、プロペラ型攪拌機（2000G HEIDON製）を用いて300回転/分で20分間攪拌し均一な液とした。次にポリビニルピロリドン架橋体1500gを攪拌型混合機（FS-10J；深江工業社製）にとり、上記の液124gを均一に分散し、担持させた。この粉末812gをV型混合機（V-5型；特寿製作所）にとり、乳糖450g、結晶セルロース300g、カルメロース155g及びエリスリトール200gヒドロキシプロピルセルロース30g、香料10gを加えて15分間混合した。次にステアリン酸マグネシウム15gを加えて5分間混合し、ロータリー式打錠機（L-41；畑鐵工所）用い1tで製錠し、平均質量188mg、直径9mmの錠剤（実施例5）を得た。

【0025】実施例5と同様組成でポリビニルピロリドン架橋体750g、乳糖450g、結晶セルロース300g、カルメロース155g、エリスリトール200gヒドロキシプロピルセルロース30gをV型混合機（V-5型；特寿製作所）にとり15分間混合し、この混合粉末の100gをとり、コレカルシフェロール2g、パルミチン酸レチノール20g及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（水分含有率0.8%、HLB12.5）40gをそれぞれ粉碎機（R-8；日本理化学機器）を用いて300回転毎分で緩やかに分散し、これをV型混合機にもどして15分間混合し、更に香料10gを加えて15分間混合した。次にステアリン酸マグネシウム16gを加えて5混合し、ロータリー式打錠機（L-41；畑鐵工

所）用い1tで製錠し、実施例5と同様に平均質量188mg、直径9mmの錠剤（実施例6）を得た。

【0026】ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を配合しない製剤として実施例5と同様の方法でポリビニルピロリドン架橋体750g、乳糖450g、結晶セルロース300g、カルメロース155g、エリスリトール200g、ヒドロキシプロピルセルロース30gをV型混合機（V-5型；特寿製作所）にとり15分間混合し、この混合粉末の100gをとり、コレカルシフェロール2g、パルミチン酸レチノール20gをそれぞれ粉碎機（R-8；日本理化学機器）を用いて300回転毎分で緩やかに分散し、これをV型混合機にもどして15分間混合し、更に香料10gを加えて15分間混合した。次にステアリン酸マグネシウム15gを加えて5分間混合し、ロータリー式打錠機（L-41；畑鐵工所）用い1tで製錠し、実施例1と同様に平均質量184mg、直径9mmの錠剤（比較例3）を得た。得られた実施例5及び6及び比較例3の錠剤について、硬度と溶出状況の比較を行った。試験は、10錠の平均値により評価した。硬度はモンサント型硬度計（TH203-CP；富山産業株式会社製）で測定した。崩壊試験は日局記載の方法で試験液には水を用いた。また溶出試験は日局記載の装置を用い、パドル法（回転数100回転/分）、溶出液には500mlの水を用いた。溶出液は試料投入後の所定時間に試料2mlを採取し、同時に同量の水を補給した。また測定は高速液体クロマト法にて行った。

【0027】

【表3】表3

		実施例5	実施例6	比較例3
硬度 (kg)		6.9	2.7	5.1
崩壊時間 (秒)		51	136	341
コレカルシフェロールの溶出率 (%)	10分	40.2	21.5	0.0
	20分	58.3	41.1	0.0
	30分	98.8	64.7	0.0
パルミチン酸レチノールの溶出率 (%)	10分	38.2	14.6	0.0
	20分	66.8	54.2	0.0
	30分	95.7	77.0	0.0

【0028】実験例4

下記組成の錠剤を下記方法で調製した。

【組成】

	mg/錠
リボフラビン (ビタミンB ₂)	5
ポリソルベート80 (HLB15)	25
アスコルビン酸	40
アスコルビン酸ナトリウム	15
クロスカルメロースナトリウム	150
カルメロース	25
マンニトール	80
ポリビニルピロリドン	20
トウモロコシデンプン	25
アスパルテーム	2
ステアリン酸マグネシウム	5
合 計	392mg

【0029】リボフラビン100gを粉碎機(TJ60;ターボ工業社製)で粉碎し、粒子径が20 μ m以下のものを得た。この粉末75gにポリソルベート80(水分含有率0.12%)を375gに投入し、プロペラ型攪拌機(2000G HEIDON製)を用いて300回転/分で20分間攪拌し均一な分散液とした。別にクロスカルメロースナトリウム2250gを攪拌型混合機(FS-10J; 深江工業社製)にとり、上記の分散液を毎分150回転で攪拌しながら滴下した。この組成物180gをV型混合機(V-5型; 徳寿製作所)にとり、次にアスコルビン酸40g、アスコルビン酸ナトリウム15g、カルメロース25g、マンニトール80g、ポリビニルピロリドン20g、トウモロコシデンプン25g及びアスパルテーム2gをそれぞれ加えて、20分間混合した。更に、ステアリン酸マグネシウム5gを加えて5分間混合した。この粉末をロータリー打錠機(12UHK; 菊水製作所)用い1.1tで打錠し、直径10mm、平均質量392mgの錠剤(実施例7)を得た。

【0030】V型混合機(V-5型; 徳寿製作所)に粉碎機(TJ60; ターボ工業社製)で粉碎し、粒子径が20 μ m以下のリボフラビン5g、アスコルビン酸40g、アスコルビン酸ナトリウム15g、カルメロース25g、

マンニトール80g、ポリビニルピロリドン20g、トウモロコシデンプン25g及びアスパルテーム2gをそれぞれ加えて、20分間混合した。この混合粉末100gにポリソルベート80を25g滴下し粉碎機(R-8; 日本理化学機器)を用いて300回転毎分で緩やかに分散し、V型混合機にもどした。更に、ステアリン酸マグネシウム5gを加えて5分間混合した。この粉末をロータリー打錠機(12UHK; 菊水製作所)用い1.1tで打錠し、直径10mm、平均質量392mgの錠剤(実施例8)を得た。

【0031】V型混合機(V-5型; 徳寿製作所)に粉碎機(TJ60; ターボ工業社製)で粉碎し、粒子径が20 μ m以下のリボフラビン50gをクロスカルメロース1500gに加えて攪拌型混合機(FS-10J; 深江工業社製)で攪拌混合した。この粉末155gとアスコルビン酸40g、アスコルビン酸ナトリウム15g、カルメロース25g、マンニトール80g、ポリビニルピロリドン20g、トウモロコシデンプン25g及びアスパルテーム2gをV型混合機(V-5型; 徳寿製作所)に入れて、20分間混合した。更に、ステアリン酸マグネシウム5gを加えて5分間混合した。この粉末をロータリー打錠機(12UHK; 菊水製作所)用い1.1tで打錠し、直径10mm、平均質量367mgの錠剤(比較例4)を得た。

【0032】得られた実施例7及び8及び比較例4の錠剤について、硬度と溶出状況の比較を行った。試験は、10錠の平均値で評価した。硬度はモンサント型硬度計(TH203-CP; 富山産業株式会社製)で測定した。崩壊試験は日局記載の方法で試験液には水を用いた。また溶出試験は日局記載の装置を用い、パドル法(回転数100回転/分)、溶出液には500mlの水を用いた。溶出液は試料投入後の所定時間に試料2mlを採取し、同時に同量の水を補給した。また測定は高速液体クロマト法にて行った。

【表4】表4

		実施例7	実施例8	比較例4
硬度(kg)		7.9	4.2	7.0
崩壊時間(秒)		50	152	302
リボフラビンの溶出率(%)	10分	40.5	38.5	1.5
	20分	69.4	54.0	16.8
	30分	99.6	86.5	22.9